



F3



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 50 711 A1** 2004.05.19

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 50 711.2**  
(22) Anmeldetag: **31.10.2002**  
(43) Offenlegungstag: **19.05.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 47/02**

(71) Anmelder:  
**Degussa AG, 40474 Düsseldorf, DE**

(72) Erfinder:  
**Hasenzahl, Steffen, Dr., 63454 Hanau, DE;  
Drechsler, Margarete, 63571 Gelnhausen, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen**

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, die hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid mit einer Stampfdichte von 70-400 g/l enthalten.

## Beschreibung

- [0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, die hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid enthalten.
- [0002] Bei einem Arzneimittel werden zwei funktional verschiedene Stoffgruppen unterschieden, nämlich Wirkstoffe und Hilfsstoffe.
- [0003] Die Wirkstoffe sind durch ihre spezifische pharmakologische Wirkung gekennzeichnet. Sie stellen den wirksamen Bestandteil eines Arzneimittels dar. Als solche sind sie auf der Verpackung und auf dem Beipackzettel auch quantitativ ausgewiesen.
- [0004] Die Arzneimittel enthalten neben dem eigentlichen Wirkstoff Hilfsstoffe oder auch Adjuvantien, um den Wirkstoff in geeigneter am gewünschten Anwendungsort wirksame Zubereitungen zu überführen. üblicherweise enthält ein Arzneimittel mehrere Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Funktionen, zum Beispiel Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel oder Formtrennmittel.

## Stand der Technik

- [0005] Bei der Entwicklung von stabilen, gut handhabbaren und wirksamen Arzneimitteln aus Wirkstoff(en) und Hilfsstoffen kann auf eine Vielzahl von Hilfsstoffen zurückgegriffen werden.
- [0006] Ein wichtiger und häufig eingesetzter Hilfsstoff für pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen ist hochdisperses Siliziumdioxid, wie zum Beispiel Aerosil® 200.
- [0007] Hochdisperses Siliziumdioxid wird durch Flammenhydrolyse von Chlorsilanen hergestellt und wird daher auch als pyrogenes Siliziumdioxid bezeichnet. Es wird in zahlreichen Arzneibüchern wie folgt aufgeführt: „Hochdisperses Siliziumdioxid“ (Deutsches Arzneibuch); „Silica, Colloidal Anhydrous“ (Europäisches Arzneibuch), „Colloidal Silicon Dioxide“ (US Pharmacopeia / National Formulary), „Colloidal Anhydrous Silica“ (Britisches Arzneibuch) und „Light Anhydrous Silicic Acid“ (Japanisches Arzneibuch).
- [0008] Hochdisperses Siliziumdioxid kann beispielsweise in festen Produktformen als Fließregulierungs-, Adsorptions- und Trocknungsmittel sowie in flüssigen und halbfesten Produktformen als Suspensionsstabilisator, Gerüst- und Gelbildner verwendet werden.
- [0009] Weiterhin kann es verwendet werden, um die mechanische Stabilität und die Zerfallsgeschwindigkeit von Tabletten zu erhöhen. Außerdem kann es die Wirkstoffverteilung verbessern. In einigen wenigen Arzneimitteln fungiert hochdisperses Siliziumdioxid auch als Wirkstoff.
- [0010] Hochdisperses, pyrogenes Siliziumdioxid hat eine hohe Affinität zu Wasser und wird von diesem vollständig benetzt. Es zeichnet sich durch hydrophiles Verhalten aus.
- [0011] Hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid, wie zum Beispiel Aerosil® R 972, kann in pharmazeutischen und kosmetischen Zusammensetzungen gegenüber dem hydrophilen, hochdispersen Siliziumdioxid deutliche Vorteile haben. Obwohl es nicht im Arzneibuch beschrieben wird, wird es daher von einigen Pharmafirmen seit vielen Jahren verwendet. So nennt die Rote Liste – das Arzneimittelverzeichnis für Deutschland – eine Reihe von Präparaten, in denen Aerosil® R 972 beziehungsweise methyliertes Siliziumdioxid als Hilfsstoff erwähnt wird.
- [0012] Hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid als pharmazeutischen Rohstoff beschreibt allgemein H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag, Aulendorf. Explizit behandelt werden hier Aerosil® R 812 und R 972. Informationen zum Einsatz von Aerosil® R 972 in pharmazeutischen und kosmetischen Zusammensetzungen findet man außerdem in der Schriftenreihe Pigmente Nr. 49, Aerosil in Pharmazie und Kosmetik, Degussa.
- [0013] Hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid, wie zum Beispiel Aerosil® R 972 ist als Fließregulierungsmittel für hygroskopische, pulverförmige Substanzen geeignet. Durch Ausbildung einer Schicht von Aerosil® R 972-Partikeln auf den Pulverteilchen wird deren Wasser(dampf)aufnahme herabgesetzt oder verlangsamt (H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 3. Auflage, 1989). Außerdem bildet sich auf den Partikeln des hydrophoben Siliziumdioxids selbst kein Wasserfilm aus, so dass die Adhäsionskräfte zwischen den „beschichteten“ Pulverpartikeln gering bleiben. Auf diese Weise erhält beispielsweise ein Zusatz von 0,5 Gew.-% Aerosil® R 972 die Fließfähigkeit von Maisstärke auch bei hohen Luftfeuchtigkeiten (H. v. Czetsch Lindenwald et al., J. Soc. Cosmetics Chemists 16 (1965) 251). Verwendet man hingegen Aerosil® 200, welches hydrophil ist, kann ein Verklumpen hygroskopischer Substanzen – auch mit höheren Aerosil-Gehalten – oft nicht verhindert werden. Hygroskopische Pulver, die in Kapseln abgefüllt werden, bleiben ebenfalls durch einen Zusatz von Aerosil® R 972, welches hydrophob ist, fließfähig (H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 3. Auflage, 1989).
- [0014] Aerosil® R 972 kann außerdem bei der Granulation von hygroskopischen Produkten, beispielsweise Pflanzenextrakten eingesetzt werden. Dies ist sogar aus wässrigen Lösungen möglich, so dass auf organische Lösungsmittel verzichtet werden kann. Hydrophiles Siliziumdioxid ist hier ungeeignet.
- [0015] Weiterhin verbessert Aerosil® R 972 die Eigenschaften von Puderrohstoffen. So wird beispielsweise

der Streuwert von Kieselgur auf das Achtfache gesteigert (F. Gstimer, Arch. Pharmz. 300 (1967) 757). Außerdem behalten Puder auch bei hohen relativen Luftfeuchtigkeiten ihre Konsistenz.

[0016] Vorteile bestehen auch bei der Tablettierung hygroskopischer Pulver- oder Granulate. Hier ist hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid überlegen, wenn ein langsamer Tablettenzerfall oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe, beispielsweise bei Retardformulierungen, erzielt werden soll. Hydrophiles Siliciumdioxid beschleunigt in vielen Fällen den Tablettenzerfall, da es wasserbenetzbar ist und auf diese Weise den Transport von Wasser in das Tabletteninnere begünstigt (Dochtwirkung). Zusammen mit wasserquellbaren Verbindungen wird es daher auch als Sprengmittel eingesetzt. Da hydrophobes Siliciumdioxid nicht von Wasser benetzt wird, zeigt es keine Dochtwirkung.

[0017] Einige spezielle Beispiele von Retardformulierungen für feste, orale Arzneiformen mit Aerosil® R 972 werden im folgenden beschrieben:

Bei Ibuprofen-Tabletten reduziert Aerosil® R 972 die Wirkstofffreigabe in stärkerem Maße als hydrophile, hochdisperse Siliciumdioxide (E.M. Samy et al.; Bull. Pharm. Sci. Assiut University 19 (1996) 19).

[0018] Trocken-granuliert man Acetaminophen bzw. Theophyllin mit Aerosil® R 972 und füllt die resultierende Mischung in Kapseln, wird deren Wirkstofffreisetzungsrates drastisch reduziert. Optimal ist ein Zusatz von 0,6 Gew.-% Aerosil® R 972. Damit werden 80 – 100 % des Wirkstoffes innerhalb von acht Stunden freigesetzt (V.R. Sista et al.; Drug Development and Industrial Pharmacy, 22 (1996) 153).

[0019] Asparaginat-Tabletten beziehungsweise Mineralsalz enthaltende Gelatine-kapseln mit langsamer Wirkstofffreigabe können unter Verwendung von Aerosil® R 972 hergestellt werden (O. Gattnar, Slovakisches Patent CS 236300, 1985, L. Gyarmati et al., Ungarisches Patent HU 26263, 1983). Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung beschreibt außerdem Takeda Chem. Ind. Ltd., Japanisches Patent 0 823 9301, 1996. Diese enthalten ein „Netzwerk“ aus wasserlöslicher Carboxymethylcellulose und mehrwertigen Salzen, in dem der in Wasser gelöste Wirkstoff eingeschlossen ist. Laut Patentschrift dient Aerosil® R 972 als Adsorbens.

[0020] Aerosil® R 972 ist außerdem das wirksamste Fließhilfsmittel bei Hartgelatine-kapselfüllungen (H.v. Czetsch-Lindenwald et al., J. Soc. Cosmetics Chemists 16 (1965) 251).

[0021] Hydrophiles, hochdisperses Siliciumdioxid ist ungeeignet zur Stabilisierung bzw. Verdickung von w/o-Emulsionen, da es aufgrund seines hydrophilen Charakters in die wässrige Phase wandert (H.v. Czetsch-Lindenwald, Pharm. Ind. 27 (1965) 300). Hingegen gelingt die Stabilisierung mit Aerosil® R 972, da dieses als hydrophobes Material in der Ölphase bleibt und hier eine Gelstruktur aufbaut. So bleiben mit Aerosil® R 972 zubereitete w/o-Salben 10 bis 20°C über ihren Schmelzpunkt noch streichfähig. Außerdem wird die Freisetzung wässriger Wirkstoffe aus solchen Grundlagen verlangsamt.

[0022] Aerosil® R 972 verdickt Balsamgele in erheblich geringerem Maße als hydrophile, hochdisperse Siliciumdioxide. Dies ist vorteilhaft, wenn hochdisperses Siliciumdioxid als Wirkstoffträger oder zur Überführung pastöser Wirkstoffe in pulverförmige eingesetzt wird (E. Toricht et al., Pharmazie 32 (1977) 109).

[0023] Zur Herstellung von 10 %-igen ZnO-Suspensionen in Ölen sind 3 % Aerosil® R 972 ausreichend, während man größere Mengen hydrophiles, hochdisperses Siliciumdioxid benötigt, um den gleichen Effekt zu erzielen. Nach 100 Tagen Lagerung bilden sich H.v. Czetsch-Lindenwald, Pharm. Ind. 27 (1965) 300 zufolge Gele, die durch Aufschütteln leicht wieder verflüssigt werden können. Auf der Haut wird der Gehalt an Aerosil® R 972 nicht bemerkt.

[0024] Hochdisperses Siliciumdioxid ist ein wertvoller Hilfsstoff bei der Herstellung von Suppositorien: Es verhindert durch Viskositäts-erhöhung der geschmolzenen Grundlage die Sedimentation suspendierter Wirkstoffe während des Ausgießens und Erstarrens, beeinflusst – etwa bei eutektischen Mischungen – das Schmelzverhalten und die Bruchfestigkeit der Produkte, und kann als Träger zur Inkorporierung flüssiger Hilfsstoffe herangezogen werden. Auch hier hat hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid in einer Reihe von Anwendungen Vorteile gegenüber der hydrophilen Variante (H. Rupprecht et al., Deutsche Apotheker Zeitung 11 (1978) 385).

[0025] So wird die Viskosität von geschmolzenem Hartfett, das 4 Gew.-% Aminophenazon enthält durch 4 Gew.-% Aerosil® R 972 wesentlich erhöht, während der Effekt von 4 Gew.-% hydrophilem, hochdisperssem Siliciumdioxid gering ist (H. Rupprecht et al., Deutsche Apotheker Zeitung 11 (1978) 385). Auf diese Weise kann man mit Aerosil® R 972 leichter eine einheitliche Verteilung des Wirkstoffes in der Zäpfchenmasse sicherstellen als mit hydrophilem, hochdisperssem Siliciumdioxid. Außerdem verlangsamt erstgenanntes die Freisetzung des Wirkstoffes in stärkerem Maße als letzteres H. Rupprecht et al. Pharmazie 32 (1977) 354). Die verzögerte Freisetzung eines wasserlöslichen Wirkstoffes aus einer mit 2 % Aerosil® R 972 hergestellten Witepsol W 35-Suppositorienmasse wird in H.v. Czetsch-Lindenwald, Pharm. Ind. 27 (1965) 300 beschrieben. Suppositorien mit anhaltender Wirkstofffreigabe, die den wasserlöslichen Wirkstoff Morphinsulfat, eine quellbare organische Verbindung (Hydroxypropylmethylcellulose) und Aerosil® R 972 enthalten, belegt T. Jauw, Europäisches Patent 550 100 B1, 1996.

[0026] Medizinische Pflaster, deren Klebeschicht neben dem Wirkstoff und diversen Polymeren jeweils 7,1 Gew.-% Aerosil® R 972 und hydrophiles, hochdisperses Siliciumdioxid (bezogen auf Trockenmasse) enthält, beschreiben Sekisui Chem. Ind. Com. Ltd., Japanisches Patent 0 625 6178, 1996 und Sekisui Chem. Ind. Com. Ltd., Japanisches Patent 0 625 6173, 1994 und Japan. Patent 0 431 2525, 1992). Aerosil® R 972 und

hydrophile, hochdisperse Siliciumdioxide erhöhen die Viskosität der polymer- und wirkstoffhaltigen Lösung, die auf den Träger aufgebracht und getrocknet wird. Gegebenenfalls sind auch die Wirkstoffe auf der Oberfläche des hochdispersen Siliciumdioxids adsorbiert, die Folge ist eine langsamere und gleichmäßigere Wirkstofffreisetzung.

[0027] Aerosil® R 972 und R 812 werden außerdem für die Herstellung von pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen eingesetzt, die in Druckgasflaschen abgefüllt werden (H. v. Czetsch Lindenwald et al., J. Soc. Cosmetics Chemists 16 (1965) 251).

[0028] Injektionslösungen auf Basis von Aerosil® R 974-haltigen w/o-Emulsionen beschreibt beispielsweise EP 1 179 349 A1.

[0029] Da bei der Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer Produkte höchste Reinheitsanforderungen erfüllt werden müssen, ist beim Arbeiten mit hydrophoben, hochdispersen Siliciumdioxid-Typen – kommerziell verfügbare Produkte sind beispielsweise Aerosil® R 972 und Aerosil® R 974 (beide Degussa), Wacker HDK H15 und Wacker HDK H20 (beide Wacker) sowie Cab-O-Sil TS 610 und Cab-O-Sil TS 620 (beide Cabot) – insbesondere die erhebliche Staubentwicklung problematisch. Da hydrophobe, hochdisperse Siliciumdioxid-Typen in der Regel feinteiliger sind als die hydrophilen Produkte (z.B. Aerosil® 200), ist die Staubproblematik hier sogar noch gravierender. Ein weiterer Nachteil ist die geringe Schütt- und Stampfdichte der hydrophoben Produkttypen, typische Werte sind 40–50 g/l, wodurch ein beträchtlicher zusätzlicher Arbeits- und Zeitaufwand bei der Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer Zubereitungen verursacht wird.

[0030] Wünschenswert bei der Verwendung von hydrophobem, hochdisperssem Siliciumdioxid in pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen wäre ferner eine verbesserte Fließfähigkeit damit hergestellter Mischungen, um zum Beispiel bei der Herstellung von Tabletten und Kapseln eine höhere Dosiergenauigkeit erreichen zu können. Dadurch wäre zum einen eine geringere Varianz von Tabletten- und Kapselgewichten zu erzielen und zum anderen die Wirtschaftlichkeit von Prozessen, die zu diesen Darreichungsformen führen zu verbessern.

#### Aufgabenstellung

[0031] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen bereitzustellen, die die Nachteile des Standes der Technik vermeiden.

[0032] Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, die hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid enthalten, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß das Siliciumdioxid eine Stampfdichte von 70 bis 400 g/l, bestimmt nach DIN 55943, aufweist.

[0033] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, die hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid enthalten, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß das Siliciumdioxid maximal 3,0 Gew.-% wasserbenetzbare Anteile enthält.

[0034] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, die hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid enthalten, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß das Siliciumdioxid eine Stampfdichte von 70 bis 400 g/l, bestimmt nach DIN 55943, aufweist und maximal 3,0 Gew.-% wasserbenetzbare Anteile enthält.

[0035] Es wurde gefunden, dass beim Arbeiten mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen nur eine geringe Staubentwicklung auftritt und die Fließfähigkeit der Zubereitungen deutlich höher ist als bei solchen nach dem Stand der Technik. Daneben wird die mechanische Stabilität von Tabletten verbessert und das Kapselgewicht erhöht. Außerdem kann das Freisetzungsverhalten von Tabletten und Kapseln gezielt eingestellt werden.

[0036] Dieses Ergebnis ist überraschend, da man nicht davon ausgehen konnte, dass die Eigenschaften, wie zum Beispiel Fließfähigkeit oder mechanische Stabilität, der pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen von der Stampfdichte des verwendeten pyrogenen Siliciumdioxides beeinflusst werden. Gemäß dem Artikel „Kolloidale Kieselsäure als Gelbildner“ ([www.pharmazeutischezeitung.de/pza/2001-51/pharm.5.htm](http://www.pharmazeutischezeitung.de/pza/2001-51/pharm.5.htm)) war sogar zu erwarten, dass verdichtete hochdisperse Kieselsäuren gegenüber den unverdichteten Produkttypen Nachteile aufweisen. Hier werden Probleme mit Aerosil® 200 V (Stampfdichte 120 g/l) beschrieben, da es gegenüber dem Standardprodukt Aerosil® 200 (Stampfdichte 50 g/l) nicht die angestrebte Verdickungsleistung erbringt.

[0037] Weiterhin überraschend ist, daß die Wirkstofffreisetzung beziehungsweise die Zerfallzeit der pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen durch die Stampfdichte des verwendeten hydrophoben Siliciumdioxides beeinflusst wird.

[0038] Es hat sich gezeigt, dass es besonders günstig ist die Stampfdichte des hydrophoben, hochdispersen Siliciumdioxides zwischen 70 und 400 g/l, insbesondere zwischen 75 und 300 g/l, zu wählen.

[0039] Ferner ist es vorteilhaft hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid mit einer BET-Oberfläche, bestimmt nach DIN 66131, von 50 bis 400 m<sup>2</sup>/g zu wählen. Besonders vorteilhaft ist eine BET-Oberfläche von 90–300 m<sup>2</sup>/g.

[0040] Die Herstellung des Siliciumdioxides ist zum Beispiel bekannt aus Ullmann's Encyclopedia of Industrial

Chemistry, Vol. A23, Seite 635 ff., 5. Auflage, 1993.

[0041] Hydrophiles, hochdisperses Siliciumdioxid kann durch Flammenhydrolyse von Chlorsilanen hergestellt werden und ist chemisch sehr rein. An seiner Oberfläche trägt es Silanolgruppen. Dadurch hat es eine hohe Affinität zu Wasser – es ist hydrophil – und wird von diesem vollständig benetzt. Durch Umsetzung der Silanolgruppen mit organischen Siliciumverbindungen können auf der Oberfläche der Substanz Alkylgruppen chemisch verankert werden. Die resultierenden Produkte werden dann nicht mehr von Wasser benetzt, sie sind hydrophob.

[0042] So entstehen Aerosil® R 972 und Aerosil® R 974, in dem frisch hergestelltes Aerosil® in einer Inertgasatmosphäre mit Dimethyldichlorsilan bei 400 bis 600°C in Gegenwart von Wasserdampf umgesetzt wird (Schriftreihe Pigmente Nr. 5, „Hydrophobes Aerosil, Herstellung, Eigenschaften und Anwendungen“, Degussa). Aerosil kann auch mit anderen Organosilanen teilweise oder vollständig hydrophobiert werden. Beispiele dafür sind Aerosil® R 812 (Umsetzung mit Hexmethyldisilazan), Aerosil® R 805 (Umsetzung mit Trimethoxyoctylsilan) und Aerosil® R 202 (mit Silikonöl). Verfahren zur Behandlung mit einem Oberflächenmodifizierungssatz finden sich beispielsweise in DE-A-11 63 784, DE-A-196 16 781, DE-A-197 57 210 oder DE-A-44 02 370.

[0043] Das hydrophobe, hochdisperse Siliziumdioxid erhält seine Stampfdichte entweder unmittelbar bei der Herstellung oder in einem nachgeschalteten Prozessschritt. So werden zum Beispiel in DE-A-32 38 427 und DE-A-37 41 846 Verdichtungsverfahren für pyrogenes Siliziumdioxid beschrieben. Die hohe Stampfdichte kann weiterhin durch eine Vermahlung erzielt werden, wie sie beispielsweise in EP 0 637 616 A1 beschrieben wird. Auch Granulate von hydrophobem, hochdisperses Siliciumdioxid aus EP 0 725 037 weisen eine hohe Stampfdichte auf und sind erfindungsgemäß für pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen geeignet.

[0044] Gemäß Erfindung geeignete hydrophobe, hochdisperse Siliciumdioxid-Typen, die bereits kommerziell verfügbar sind, sind Aerosil® R 972 V, Aerosil® R 974 V, Aerosil® R 976 V (Degussa), Aerosil® R 8200 (Degussa), Aerosil® R 972 W (Nippon Aerosil Corporation), Wacker HDK H15P, HDK H2000 und HDK H3004 (Wacker) sowie Reolosil DM10 (Tokuyama). Besonders geeignet sind Aerosil® R 972 V, Aerosil® R 974 V und Aerosil® R 972 W, sowie verdichtetes Aerosil® R 812 und Aerosil® 812 S.

[0045] Hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid wird von Wasser nicht benetzt. Zur Bestimmung der Hydrophobie beziehungsweise des Hydrophobierungsgrades sind verschiedenen Methoden, beispielsweise die Methanolbenetzbarkeit nach Corning Glass bekannt.

[0046] Eine einfache Methode zur Bestimmung der wasserbenetzbare Anteile wird im folgenden beschrieben: Etwa 0,2 g Substanz, auf 0,001 g genau eingewogen, werden mit 50 ml Wasser in einem 250 ml birnenförmigen Scheidetrichter 1 min intensiv geschüttelt. Anschließend läßt man den Trichter eine Stunde stehen. Dabei schwimmt der überwiegende Teil des Feststoffes auf. Ohne die Suspension erneut aufzuschütteln, werden 45 ml der gegebenenfalls schwach trüben Flüssigkeit tropfenweise abgelassen und in eine bei 140°C getrockneten und im Exsikkator abgekühlte Schale überführt. Die Flüssigkeit wird bei 110 – 150°C vollständig abgedampft, wobei darauf zu achten ist, dass keine Substanz verspritzt. Nach Abkühlen im Exsikkator wird die Schale erneut ausgewogen. Gegenüber der leeren Schale darf die Gewichts Differenz maximal 0,006 g betragen. Dies entspricht 3,0 Gew.-% der eingewogenen Substanz. Hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid, dessen wasserbenetzbare Anteile max. 3,0 Gew.-% betragen, sind für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen besonders geeignet.

[0047] Pyrogenes Siliziumdioxid umfasst ebenfalls dotierte Oxide und Mischoxide bei denen der Siliziumdioxidgehalt mindestens 90% beträgt. Dotierte, pyrogene Siliziumdioxide können zum Beispiel erhalten werden nach dem in DE-A-196 50 500 beschriebenen Verfahren, wobei die Dotierung über ein Aerosol aus einer Salzlösung oder -suspension in eine Flamme, wie sie zur Herstellung pyrogener Oxide Verwendung findet, eingebracht wird. Ein Mischoxid mit einem Siliziumdioxidgehalt größer als 90 Gew.-% kann zum Beispiel nach dem in DE-A-199 19 635 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

[0048] Für die erfindungsgemäßen Zubereitungen können auch Mischungen von pyrogenem Siliziumdioxid mit dotiertem Siliziumdioxid mit einem SiO<sub>2</sub>-Anteil von 90%, mit Mischoxiden mit einem SiO<sub>2</sub>-Anteil von 90% oder mehr und/oder hydrophobiertem Siliziumdioxid Verwendung finden.

[0049] Das hydrophobe, hochdisperse Siliziumdioxid liegt bevorzugt zu 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt zu 0,1 bis 15,0 Gew.-% in der erfindungsgemäßen Zubereitung vor. Es wird üblicherweise als Hilfsstoff eingesetzt werden, kann aber auch als Wirkstoff Verwendung finden, wobei die Wirkung dann in erster Linie eine physikalische ist.

[0050] Hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid mit einer Stampfdichte zwischen 70 und 400 g/l kann erfindungsgemäß in beliebigen festen, halbfesten oder flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen (Arzneiformen), bevorzugt für orale und/oder topische Anwendungen, zum Beispiel in Suspensionen, Emulsionen, Aerosolen, Injektionslösungen, Salben, Cremes, Gels, Pasten, Zäpfchen, Stiften, Pulvern, Pudern, Granulaten, Tabletten, Pastillen, Dragees, Filmtabletten, Hartgelatine kapseln, Weichgelatine kapseln, Extrudate, Mikrokapseln oder Mikrosphärulen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind feste Arzneiformen, wie zum Beispiel Pulver, Puder, Granulate, Tabletten und Kapseln.

[0051] Unter den Begriff pharmazeutische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen auch

[0052] Methoden zur Herstellung fester, halbfester und flüssiger Arzneiformen sind bekannt und werden in zahlreichen Veröffentlichungen und Lehrbüchern der pharmazeutischen Technologie beschrieben, vgl. zum Beispiel K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999.

Beispiel R.H. Bader, R.H. Bader & Co. AG, Stuttgart 1999.

[illegible]

scher Herkunft und Öle pflanzlicher und tierischer Herkunft zu verstehen.

[0054] Zu den pharmazeutischen Zusammensetzungen, in denen hydrophobes, hochdisperses Silicumdioxid mit einer Stamfdichte zwischen 70 und 400 g/l eingesetzt werden kann, zählen auch pflanzliche Arzneizubereitungen und homöopathische Zubereitungen.

[0055] Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen kann es sich auch um sogenannte Retard- und Depotarzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe handeln. Weiterhin können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen auch Teil therapeutischer Systeme wie etwa therapeutischer Systeme für die lokale Anwendung und transdermaler therapeutischer Systeme sein.

[0056] Weitere Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzungen können übliche Hilfsstoffe, wie etwa Antioxidantien, Bindemittel, Emulgatoren, Farbstoffe, Filmbildner, Füllstoffe, Geruchsstoffe, Geschmacksstoffe, Gelbbildner, Konservierungsmittel, Lösemittel, Öle, Pudergrundlagen, Salbengrundstoffe, Säuren und Salze für Rezeptur, Defekur und Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, Schmiermittel, Sprengmitteln Suppositoriengrundlagen, Suspensionsstabilisatoren, Süßungsmittel, Treibgase, Weichmachern und Zuckeraustauschstoffe sein.

[0057] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Zubereitungen als Wirkstoff Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen enthalten.

[0058] Weiterhin kann das hydrophobe hochdisperse Silicumdioxid mit einer Stamfdichte zwischen 70 und 400 g/l erfindungsgemäß in kosmetischen Zubereitungen beliebiger Konsistenz, zum Beispiel in Pulvern, Flüssigkeiten, Schäumen, Sprays, Gels, Cremes, Salben Pasten, Stiften oder Tabletten verwendet werden. Die kosmetischen Zubereitungen können demnach ein- oder mehrphasige Systeme wie beispielsweise Emulsionen, Suspensionen oder Aerosole darstellen.

[0059] Bei der erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitung kann es sich beispielsweise um eine Seife; ein Syndet; ein flüssiges Wasch- oder Duschpräparat; einen Badezusatz; ein Make-up-Entfernungsmittel; ein Peeling-Präparat; eine Hautcreme; eine Hautlotion; eine Gesichtsmaske; ein Fußpflegemittel; ein Sonnenschutzmittel; ein Hautbräunungsmittel; ein Depigmentierungsmittel; ein insektenabwehrendes Mittel; ein Nassrasurmittel, wie etwa einen Stift, eine Creme, ein Gel oder einen Schaum; ein Pre-Shave-Präparat; ein After-Shave-Pflegemittel; ein Haarentfernungsmittel; eine Zahncreme; ein Haarshampoo; ein Haarpflegemittel, wie etwa eine Haarkur, eine Spülung oder einen Conditioner; ein Dauerwellenmittel; ein Glättungsmittel, ein Frisurfestigungsmittel, wie etwa einen Haarfestiger, ein Haarspray, einen Haarlack, ein Haargel oder ein Haarwachs; ein Haarfarbänderungsmittel, wie etwa ein Blondiemitel, ein Haarfärbemittel, eine Tönung oder einen Farbfestiger; ein Deodorant oder ein Antitranspirationsmittel, wie etwa einen Stift, ein Roll-on, eine Lotion, ein Puder oder ein Spray; ein Gesichtsmake-up, wie etwa eine getönte Tagescreme, eine Pudercreme, ein Gesichtspuder, ein Creme-Make-up oder ein Rouge; ein Augen-Make-up, wie etwa einen Lidschatten, eine Wimperntusche, einen Kajalstift, einen Eyeliner oder einen Augenbrauenstift; ein Lippenpflegemittel; ein dekoratives Lippenpflegemittel, wie etwa einen Lippenstift, ein Lipgloss oder einen Lippenkonturenstift; oder ein Nagelpflegemittel, wie etwa einen Nagellack, einen Nagellackentferner, einen Nagelhautentferner, einen Nagelhärter oder eine Nagelpflegecreme handeln.

[0060] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine kosmetische Zubereitung, die das hydrophobe hochdisperse Silicumdioxid und mindestens einen Bestandteil, ausgewählt aus Absorptionsmitteln, Adstringenzen, antimikrobiellen Stoffen, Antioxidantien, Antiperspirantien, Antischaummitteln, Antischuppenwirkstoffen, Antistatika, Bindemitteln, biologischen Zusatzstoffen, Bleichmitteln, Chelatbildnern, Desodorierungsmitteln, Emollienten, Emulgatoren, Emulsionsstabilisatoren, Enthaarungsmitteln, Farbstoffen, Feuchthaltemitteln, Filmbildnern, Geruchsstoffen, Geschmacksstoffen, Haarfärbemitteln, Konservierungsmitteln, Korrosionsschutzmitteln, kosmetischen Ölen, Lösungsmitteln, Mundpflegestoffen, Oxidationsmitteln, pflanzlichen Bestandteilen, Puffersubstanzen, Reduktionsmitteln, Schleifmitteln, Tensiden, Treibgasen, Trübungsmitteln, UV-Filtern und – Absorbern, Vergällungsmitteln, Viskositätsreglern und Vitaminen enthält.

#### Ausführungsbeispiel

##### Pharmazeutische Zubereitungen:

[0061] Die pulverförmigen Einsatzstoffe werden in der angegebenen Reihenfolge auf 0,01 g genau eingewogen und in einer Glasflasche von Hand gemischt. Diese Mischung wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 0,71 mm gesiebt und in einer Glasflasche mit einem Turbulamischer fünf Minuten homogenisiert.



Tabelle 1: Zubereitungen (Angaben in Gew.-%)

	Zubereitung 1	Zubereitung 2	Zubereitung 3
Paracetamol	83,3	-	-
Acetylsalicylsäure	-	83,3	-
Lactose	-		79,7
Pulvercellulose	13,3	10,4	20,0
Maisstärke	3,0	5,0	-
Magnesiumstearat	0,1	-	-
Stearinsäure	-	1,0	-
Siliziumdioxid	0,3	0,3	0,3

[0062] Als Silicumdioxid werden Aerosil® R 972 (Stampfdichte ca. 50 g/l; Vergleichsbeispiele) und Aerosil® R 972 V (Stampfdichte 90 g/l; erfindungsgemäß) verwendet.

[0063] Fließnote und/oder Schüttkegelhöhe werden als ein Maß für die Fließfähigkeit bestimmt. Ferner werden mit den Zubereitungen gemäß Tabelle 1 Tabletten gepresst und Kapseln gefüllt.

#### Hartgelatine-Kapseln

[0064] Unter Verwendung eines Kapselfüllgeräts werden Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 mit einem Leergewicht von 71–78 mg mit den Zubereitungen gemäß Tabelle 1 gefüllt. Es werden jeweils 60 Kapseln hergestellt und das mittlere Kapselgewicht bestimmt.

[0065] Die Werte für Zubereitung 1 befinden sich Tab. 2, für Zubereitung 2 in Tab. 3 und für Zubereitung 3 in Tab. 4.

#### Tabletten

[0066] Die Zubereitungen gemäß Tabelle 1 werden bei gleichem Pressdruck mit einer Exzenterpresse (EKO, Korsch) zu Tabletten mit einem Gewicht von ca. 600 mg verpresst. Die Tablettenhärte wird mittels eines halb-automatischen Härtetesters an jeweils 10 Tabletten bestimmt. Außerdem wird die Zerfallszeit in 37°C warmem Wasser (Hersteller Firma Erweka, Typ ZT 31) an sechs Tabletten bestimmt.

[0067] Die Werte für Zubereitung 1 befinden sich Tab. 2, für Zubereitung 2 in Tab. 3., für Zubereitung 3 in Tabelle 4.



Tabelle 2: Eigenschaften der Zubereitung 1

Stampfdichte SiO <sub>2</sub> [g/l]	Schüttkegel- höhe [cm]	Tabletten- härte [N]	Zerfallszeit [s]	Kapselge- wicht [mg]
50	2,4	59	25	380
90	2,2	79	30	399

\*Schüttkegelhöhe bestimmt nach: Schriftenreihe Pigmente, Nummer 31 von Degussa, 6. Auflage. Je kleiner die Schüttkegelhöhe einer Pulvermischung, desto besser ist das Fließverhalten.

Tabelle 3: Eigenschaften der Zubereitung 2

Stampfdichte SiO <sub>2</sub> [g/l]	Schüttkegel- höhe [cm]	Tabletten- härte [N]	Zerfallszeit [s]	Kapselge- wicht [mg]
50	2,4	93	25	375
90	2,2	95	35	381

Tabelle 4: Eigenschaften der Zubereitung 3

Stampfdichte SiO <sub>2</sub> [g/l]	Schüttkegel- höhe [cm]	Tabletten- härte [N]	Zerfallszeit [s]	Kapselge- wicht [mg]
50	2,3	141	25	345
90	2,2	238	75	350

[0068] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeigen eindeutig Vorteile bei Fließverhalten, Tablettenhärte und Kapselgewicht. Außerdem weisen sie eine längere Zerfallszeit auf Kapselgewicht. Außerdem weisen sie eine längere Zerfallszeit auf.

#### Pharmazeutische Hilfsstoffmischungen:

[0069] 198,0 g Avicel PH101 und je 2,0 g Aerosil® R 972 (Degussa; Stampfdichte 50 g/l; Vergleichsbeispiel), Aerosil® R 972 V (Degussa; Stampfdichte 90 g/l; erfindungsgemäß) und Aerosil® R 972 W (Nippon Aerosil Corporation; Stampfdichte 160 g/l) werden in 1-l-Weithalsflasche von Hand vorgemischt, durch ein 0,71-mm-Sieb gesiebt und in einem Freifallmischer (Turbula) 10 min mit 42 Umdrehungen pro Minute gemischt. Anschließend wurden die Fließnote und Schüttkegelhöhe der Mischung bestimmt.

[0070] Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Eigenschaften der pharmazeutischen Hilfsstoffmischungen

Stampfdichte SiO <sub>2</sub> [g/l]	Fließnote	Schüttkegelhöhe [cm]
50	3	2,0
90	2,5	1,9
160	2	1,75

\*Fließnote und Schüttkegelhöhe bestimmt nach:

Schriftenreihe Pigmente, Nummer 31 von Degussa, 6.Auflage.

Je kleiner Fließnote bzw. die Schüttkegelhöhe einer Pulvermischung, desto besser ist das Fließverhalten.

Bestimmung der wasserbenetzbaren Anteile von hydrophobem, hochdispersem Siliciumdioxid:

[0071] Etwa 0,2 g Substanz, auf 0,001 g genau eingewogen, werden mit 50 ml Wasser R in einem 250 ml birnenförmigen Scheidetrichter 1 min intensiv geschüttelt. Anschließend läßt man den Trichter eine Stunde stehen. Dabei schwimmt der überwiegende Teil des Feststoffes auf. Ohne die Suspension erneut aufzuschütteln werden 45 ml der gegebenenfalls schwach trüben Flüssigkeit tropfenweise abgelassen und in eine bei 140 °C getrockneten und im Exsikkator abgekühlte Schale überführt.

[0072] Die Flüssigkeit wird bei 110–150 °C vollständig abgedampft, wobei darauf zu achten ist, daß keine Substanz verspritzt. Nach Abkühlen im Exsikkator wird die Schale erneut ausgewogen. Gegenüber der leeren Schale darf die Gewichts Differenz maximal 0,006 g betragen. Dies entspricht 3,0 Gew.-% der eingewogenen Substanz.

Tabelle 6: Wasserbenetzbare Anteile der verwendeten hydrophoben, hochdispersen Kieselsäuren

Produkt	Aerosil® 972	Aerosil® 972 V	VP 1	VP 2
Stampfdichte (g/l)	50	90	50	90
Wasserbenetzbare Anteile (%)	3,0	2,0	7,0	6,0

[0073] Die Vergleichsprodukte VP und VP 2 werden analog Aerosil® R 972 und Aerosil® R 972 V hergestellt, jedoch mit einer um 10 % reduzierten Einsatzmenge von Dimethyldichlorsilan. Die Produkte weisen daher einen etwas höheren Anteil an wasserbenetzbaren Anteilen auf. Mit VP 1 und VP 2 werden ebenfalls pharmazeutische Zubereitungen 2 und 3 aus Tabelle 1 hergestellt. Die analytischen Daten der Zubereitungen sind in den Tabellen 7 und 8 zusammengestellt.

Tabelle 7: Eigenschaften der Zubereitung 2

Produkt	Schüttkegel -höhe [cm]	Tabletten- härte [N]	Zerfalls- zeit [s]	Kapselge- wicht [mg]
Aerosil ® R 972	2,4	93	25	375
VP 1	2,6	80	15	355
Aerosil ® R 972 V	2,2	95	35	381
VP 2	2,4	88	20	368

Tabelle 8: Eigenschaften der Zubereitung 3

Produkt	Schüttkegel -höhe [cm]	Tabletten- härte [N]	Zerfalls- zeit [s]	Kapselge- wicht [mg]
Aerosil ® R 972	2,3	141	25	345
VP 1	2,5	125	20	335
Aerosil ® R 972 V	2,2	238	75	350
VP 2	2,4	202	60	340

[0074] Die Versuche zeigen, daß neben der Stampfdichte auch die wasserbenetzbaren Anteile einen erheblichen Einfluß auf die Eigenschaften der pharmazeutischen Zubereitungen haben. Hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid, dessen wasserbenetzbare Anteile max. 3,0 Gew.-% betragen, sind demnach für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen besonders geeignet.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen enthaltend hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Siliziumdioxid eine Stampfdichte von 70 bis 400 g/l aufweist.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die BET-Oberfläche des hydrophoben, hochdispersen Siliziumdioxids zwischen 50 und 400 m<sup>2</sup>/g liegt.
3. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe, hochdisperse Siliziumdioxid zu 0,01 bis 30 Gew.-% in den Zubereitungen vorliegt.
4. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Siliziumdioxid maximal 3,0 Gew.-% wasserbenetzbare Anteile enthält.
5. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend hydrophobes, hochdisperses Siliziumdioxid, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Siliziumdioxid eine Stampfdichte von 70 bis 400 g/l, bestimmt nach DIN 55943, aufweist und maximal 3,0 Gew.-% wasserbenetzbare Anteile enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

the page blank (uspio)